

=> s jp09-169766/pn

L1 1 JP09-169766/PN
(JP09169766/PN)

=> d abs

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2004 THE THOMSON CORP on STN

AN 1997-389409 [36] WPIDS

AB JP 09169766 A UPAB: 19970909

2-(R2)-3-(R1)-5-(R4)-7-(R3)-4-oxo-thieno[2,3-b]pyridine derivatives of formula (I) their salts are new. R1 = R6-CH₂-N(R7)-CH₂- or hexamethylenetetraaminomethyl; R6 = phenyl (optionally substituted), 2- or 3-pyridyl, optionally methylated 3-indolyl, propyl, or butylcarbamoyl; R7 = Me; R2 = phenyl (substituted by e.g. methoxycarbonylvinyl, benzoylvinyl, acetylvinyl, propionylvinyl, isobutyrylamino, N-ethyl-N-trifluoroacetyl-amino, methylamino or acetoxyloxy); R3 = 2-fluorobenzyl or 2,6-difluorobenzyl; R4 = acyl, or optionally hydroxylated or alkylcarbonyloxy 1-6C alkyl; provided that when R4 is benzoyl, then R2 is not propionyl aminophenyl, ethanesulphonamidophenyl or isobutyrylamino-phenyl; and when R4 is isobutyryl, R2 is not propionylaminophenyl or isobutyrylamino-phenyl.

USE - (I) are useful in the treatment of sex hormone-dependent tumours (e.g. prostate cancer, uterus cancer, breast cancer and pituitary gland tumours), prostate hypertrophy, hysteromyoma, endometriosis, precocious puberty, amenorrhoea, premenstrual syndrome, multicystic ovary syndrome and acne. (I) are also used as contraceptives, anti-fertility agents, menstruation-controlling agents, gonadotrophic hormone-release inhibitors and agents for treating sex hormone-dependent diseases.

Administration is oral or parenteral and in a dose of 0.1-30 (preferably 0.1-1) mg/kg.

Dwg. 0/0

=>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169766

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 495/04	1 0 5		C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/435	ACV		A 6 1 K 31/435	ACV
	ADA			ADA
	ADU			ADU
	AEF			AEF

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-273311

(22) 出願日 平成7年(1995)10月20日

(31) 優先権主張番号 特願平7-271637

(32) 優先日 平7(1995)10月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 古矢 修一

茨城県つくば市春日1丁目7番地の9 武
田春日ハイツ603号

(72) 発明者 長 展生

茨城県つくば市春日1丁目7番地の9 武
田春日ハイツ502号

(72) 発明者 松本 寛和

茨城県つくば市春日1丁目7番地の9 武
田春日ハイツ1204号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 チエノビリジン誘導体、その製造法および用途

(57) 【要約】

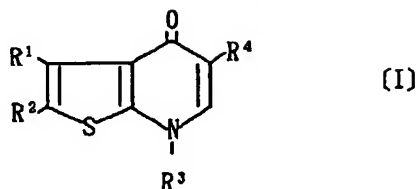
【課題】極めて優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を示すチエノ〔2,3-b〕ビリジン誘導体およびそれを含有する医薬組成物の提供。

【解決手段】本発明のチエノ〔2,3-b〕ビリジン誘導体又はその塩は、極めて優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有し、性ホルモン依存性疾患、例えば性ホルモン依存性ガン（例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等）、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの予防または治療剤として、あるいは妊娠調節剤（例、避妊剤等）、不妊症治療剤、月経調節剤とし、さらに畜産分野において動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善、動物の成長調節として、水産分野において魚類の産卵促進剤として、有用である。

【特許請求の範囲】

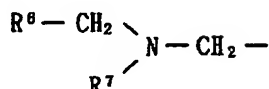
【請求項1】一般式

【化1】



(式中、R¹は式

【化2】



(式中、R⁵は(1)フッ素、臭素、スルファモイル、メチルチオもしくはニトロで置換されていてもよいフェニル基、(2)2-もしくは3-ピリジル基、(3)メチルで置換されていてもよい3-インドリル基、(4)プロピル基または(5)ブチルカルバモイル基を、R⁷はメチル基を示す。)で表される基またはヘキサメチレンテトラアミノメチル基を、R²はメトキシカルボニルビニル、エトキシカルボニルビニル、カルボキシビニル、ベンゾイルビニル、アセチルビニル、プロピオニルビニル、イソブチリルアミノ、プロピオニルアミノ、3-オキシブチルアミノ、3-オキシペンチルアミノ、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、2-ヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシブチルアミノ、2-ヒドロキシイソブチルアミノ、N-エチル-N-トリフルオロアセチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジエチルアミノ、1-ピロリジニルアミノ、エタンスルホンアミドもしくはアセチルオキシで置換されたフェニル基を、R³は2-フルオロベンジル基または2,6-ジフルオロベンジル基を、R⁴は(1)アシル基または(2)ヒドロキシもしくはアルキルカルボニルオキシで置換されていてもよいC₁-₆アルキル基を示す。ただし、R⁴がベンゾイルのときR²はプロピオニルアミノフェニル、エタンスルホンアミドフェニルおよびイソブチリルアミノフェニルではなく、R⁴がイソブチリルのときR²はプロピオニルアミノフェニルおよびイソブチリルアミノフェニルではない。)で表される化合物〔I〕またはその塩。

【請求項2】基R²が式 R¹⁰-R⁹- (式中、R⁹はビニル基を、R¹⁰はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、ベンゾイル、アセチル、プロピオニルをそれぞれ示す。)で表される基もしくは式 R¹¹-NH- (式中、R¹¹は3-オキシブチル、3-オキシペンチルまたは2-ヒドロキシシクロヘキシルを示す。)もしくは式 R¹²-O- (式中、R¹²はアセチルを示す

す。)で表される基で置換されているフェニル基を示す請求項1記載の化合物。

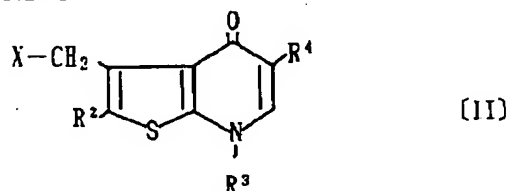
【請求項3】基R⁴が(1)アルコキシ、アルコシールアルコキシ、アルキレンジオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルチオで置換されたベンゾイル基、

(2)アルキレンジオキシで置換されたアルキルカルボニル基または(3)チエニルカルボニル基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項4】基R⁴がヒドロキシもしくはアセチルオキシで置換されたアルキル基である請求項1記載の化合物。

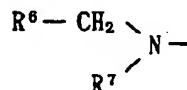
【請求項5】一般式

【化3】



(式中、R²はメトキシカルボニルビニル、エトキシカルボニルビニル、カルボキシビニル、ベンゾイルビニル、アセチルビニル、プロピオニルビニル、イソブチリルアミノ、プロピオニルアミノ、3-オキシブチルアミノ、3-オキシペンチルアミノ、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、2-ヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシブチルアミノ、2-ヒドロキシイソブチルアミノ、N-エチル-N-トリフルオロアセチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジエチルアミノ、1-ピロリジニルアミノ、エタンスルホンアミドもしくはアセチルオキシで置換されたフェニル基を、R³は2-フルオロベンジル基または2,6-ジフルオロベンジル基を、R⁴は(1)アシル基または(2)ヒドロキシもしくはアルキルカルボニルオキシで置換されていてもよいC₁-₆アルキル基を示す。ただし、R⁴がベンゾイルのときR²はプロピオニルアミノフェニル、エタンスルホンアミドフェニルおよびイソブチリルアミノフェニルではなく、R⁴がイソブチリルのときR²はプロピオニルアミノフェニルおよびイソブチリルアミノフェニルではない。Xは脱離基を示す。)で表される化合物又はその塩と、一般式 R¹'-H (式中、R¹'は、式

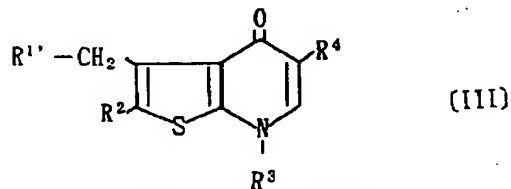
【化4】



(式中、R⁶は(1)フッ素、臭素、スルファモイル、メチルチオもしくはニトロで置換されていてもよいフェニル

基、(2) 2-もしくは3-ピリジル基、(3) メチルで置換されていてもよい3-インドリル基、(3) プロピル基または(4) ブチルカルバモイル基を、 R^7 はメチル基を示す。) で表される基またはヘキサメチレンテトラアミノ基を示す。) で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする式

【化5】



〔式中の各基は前記と同意義を有する。〕で表わされる化合物又はその塩の製造法。

【請求項6】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項7】性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】性ホルモン依存性疾患予防治療剤である請求項7記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、チエノ〔2,3-b〕ピリジン誘導体、およびそれを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】下垂体前葉ホルモンの分泌は、それぞれのホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモン及び下垂体前葉の上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進あるいは分泌抑制ホルモン（以下、本明細書においては、これらホルモン群を視床下部ホルモンと総称する。）の調節を受けている。現在までのところ、視床下部ホルモンとして例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）あるいは性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH（Gonadotropin releasing hormone）：黄体形成ホルモン放出ホルモン〔LH-RH（Luteinizing hormone releasing hormone）〕とも呼ばれる）など9種の存在が確認されている（入来正躬、外山敬介編、生理学2、文光堂、P610-618、1986年）。これら視床下部ホルモンは下垂体前葉に存在すると考えられている受容体を介して、そのホルモン作用等を現すと推定されており（同）、ヒトの場合もふくめこれらに特異的な受容体遺伝子の解析が進められている（井村裕夫、他編、レセプター基礎と臨床、朝倉書店、p297-304、1993年）。従って、これら受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬あるいは作動薬は、視床下部ホルモンの作用を調節し下垂体前葉ホルモンの分泌を制御することになる。この結果として、こうした下垂体前葉ホルモン依存性の疾患に対してその予防あるいは治療を期待することが出来る。視

床下部ホルモンのひとつである性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下GnRHと略称することもある）〔シャリー・エー・ブイ（Schally A. V.）ら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（J. Biological Chemistry）、246巻、7230-7236頁、1971年およびブルガス・アール（Burgus, R.）ら、プロシーディング・オブ・ナチュラール・アカデミック・サイエンス・ユー・エス・エー（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）、69巻、278-282頁、1972年〕の高活性誘導体である酢酸リユープロレリン〔藤野ら、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research Communications）、60巻、406-413頁、1974年、およびオリバー・アール・ティー・デー（Oliver, R. T. D.）ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（Br. J. Cancer）、59巻、823頁、1989年および戸口ら、ジャーナル・オブ・インターナショナル・メディカル・リサーチ（J. Int. Med. Res.）、18巻、35-41頁、1990年〕は、反復投与することにより、下垂体における性腺刺激ホルモンの放出・産生を低下させ、精巣および卵巣における性腺刺激ホルモンに対する反応性の低下を起こし、テストステロンおよびエストロゲンの分泌を抑制する。その結果、こうしたホルモン依存性の癌例えば前立腺癌に対して抗腫瘍活性を示すことが知られており臨床応用されている。酢酸リユープロレリンは、また、子宮内膜症や、思春期早発症などの治療薬としても臨床で広く用いられている。酢酸リユープロレリンの高い抗癌活性は、天然型GnRHと比較して蛋白分解酵素に対する抵抗性が高いこと、またGnRH受容体に対する親和性が高くレセプター数の減少によるGnRHの反応性の低下（desensitization）を起こすことに起因すると推定されている。しかしながら、酢酸リユープロレリンは、GnRH受容体に対する超作動薬であるため、初回投与直後に下垂体-性腺刺激作用（急性作用）による血清テストステロン濃度の上昇を伴った一過性の増悪が認められることが知られている。このような背景のもとに、同様の治療効果を有し、しかも上記の一過性の下垂体-性腺刺激作用（急性作用）を起こさないと期待されるGnRH拮抗薬が望まれている。このようなGnRH拮抗作用を有する化合物としては、GnRHの誘導体である直鎖状ペプチド（米国特許第5140009号、同5171835号）、環状ヘキサペプチド誘導体（特開昭61-191698）や2環性ペプチド誘導体〔ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、36巻、3265-3273頁、1993年〕など数多く知られているが、これらの化合物はすべてペプチド性であることから、投与形態、薬剤の安定性、作用の持続性、代謝に対する安定性等の多くの問題点が残されている。これらの点を解決するために、経口性のGnRH拮抗薬、特に非ペプチド性の拮抗薬が強く要望されている。しかし現状では、非ペプチド性GnR

H拮抗薬の報告はない。

【0003】

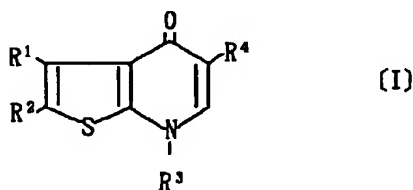
【発明が解決しようとする課題】本発明は、極めて優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有するチエノ〔2, 3-b〕ピリジン誘導体およびそれを含有する医薬組成物を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々のチエノ〔2, 3-b〕ピリジン誘導体を合成し、その作用を検討していたところ、特定のチエノ〔2, 3-b〕ピリジン誘導体が、極めて優れたGnRH拮抗作用を有することを見いだした。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

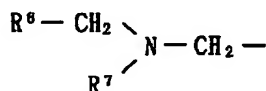
【0005】即ち本発明は、(1)一般式

【化6】



【式中、R¹は式

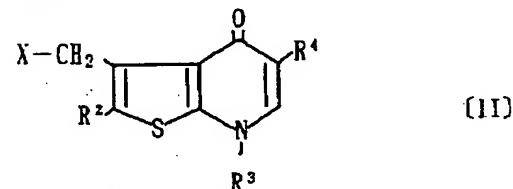
【化7】



(式中、R⁶は(1)フッ素、臭素、スルファモイル、メチルチオもしくはニトロで置換されていてもよいフェニル基、(2)2-もしくは3-ピリジル基、(3)メチルで置換されていてもよい3-インドリル基、(3)プロピル基または(4)ブチルカルバモイル基を、R⁷はメチル基を示す。)で表される基またはヘキサメチレンテトラアミノメチル基を、R²はメトキシカルボニルビニル、エトキシカルボニルビニル、カルボキシビニル、ベンゾイルビニル、アセチルビニル、プロピオニルビニル、イソブチルアミノ、プロピオニルアミノ、3-オキソブチルアミノ、3-オキソペンチルアミノ、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、2-ヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシブチルアミノ、2-ヒドロキシイソブチルアミノ、N-エチル-N-トリフルオロアセチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジエチルアミノ、1-ピロリジニルアミノ、エタンスルホンアミドもしくはアセトニルオキシで置換されたフェニル基を、R³は2-フルオロベンジル基または2,6-ジフルオロベンジル基を、R⁴は(1)アシル基または(2)ヒドロキシもしくはアルキルカルボニルオキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。ただし、R⁴がベンゾイルのときR²はプロピオニルアミノフ

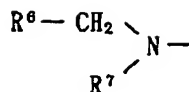
エニル、エタンスルホンアミドフェニルおよびイソブチルアミノフェニルではなく、R⁴がイソブチリルのときR²はプロピオニルアミノフェニルおよびイソブチルアミノフェニルではない。)で表される化合物〔1〕またはその塩、(2)基R²が式 R¹⁰-R⁹- (式中、R⁹はビニル基を、R¹⁰はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、ベンゾイル、アセチル、プロピオニルをそれぞれ示す。)で表される基もしくは式

R¹¹-NH- (式中、R¹¹は3-オキソブチル、3-オキソペンチルまたは2-ヒドロキシシクロヘキシルを示す。)もしくは式R¹²-O- (式中、R¹²はアセトニルを示す。)で表される基で置換されているフェニル基を示す上記(1)項記載の化合物、(3)基R⁴が(1)アルコキシ、アルコキシ-アルコキシ、アルキレンジオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキルチオで置換されたベンゾイル基、(2)アルキレンジオキシで置換されたアルキルカルボニル基または(3)チエニルカルボニル基を示す上記(1)項記載の化合物、(4)基R⁴がヒドロキシもしくはアセチルオキシで置換されたアルキル基である上記(1)項記載の化合物、(5)一般式



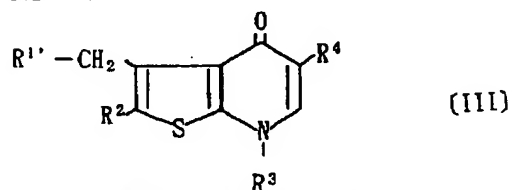
【式中、R²はメトキシカルボニルビニル、エトキシカルボニルビニル、カルボキシビニル、ベンゾイルビニル、アセチルビニル、プロピオニルビニル、イソブチルアミノ、プロピオニルアミノ、3-オキソブチルアミノ、3-オキソペンチルアミノ、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、2-ヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシブチルアミノ、2-ヒドロキシイソブチルアミノ、N-エチル-N-トリフルオロアセチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジエチルアミノ、1-ピロリジニルアミノ、エタンスルホンアミドもしくはアセトニルオキシで置換されたフェニル基を、R³は2-フルオロベンジル基または2,6-ジフルオロベンジル基を、R⁴は(1)アシル基または(2)ヒドロキシもしくはアルキルカルボニルオキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。ただし、R⁴がベンゾイルのときR²はプロピオニルアミノフェニル、エタンスルホンアミドフェニルおよびイソブチルアミノフェニルではなく、R⁴がイソブチリルのときR²はプロピオニルアミノフェニルおよびイソブチルアミノフェニルではない。Xは脱離基を示す。)で表される化合物〔II〕又はその塩と、一般式 R¹'-H

〔式中、 R^1 は、式
〔化9〕



(式中、 R^6 は(1)フッ素、臭素、スルファモイル、メチルチオもしくはニトロで置換されていてもよいフェニル基、(2)2-もしくは3-ピリジル基、(3)メチルで置換されていてもよい3-インドリル基、(3)プロピル基または(4)ブチルカルバモイル基を、 R^7 はメチル基を示す。)で表される基またはヘキサメチレンテトラアミノ基を示す。)で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする式

〔化10〕

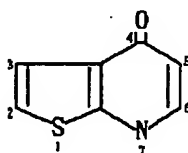


〔式中の各基は前記と同意義を有する。〕で表わされる化合物〔III〕又はその塩の製造法、(6)第(1)項記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物、

(7)性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤である上記(6)項記載の医薬組成物、および(8)性ホルモン依存性疾患予防治療剤である上記(7)項記載の医薬組成物に関する。

〔0006〕本文中の化合物の骨格となる4-オキソエノ〔2,3-b〕ピリジンは次式で表わされる。

〔化11〕



本発明の化合物〔I〕における R^1 で示される基の好ましいものとしては、N-メチル-N-ベンジルアミノメチルが挙げられる。本発明の化合物〔I〕における R^2 および R^4 における置換基の数としては、1~6個が挙げられ、なかでも1~3個が好ましく、1~2個がさらに好ましい。本発明の化合物〔I〕における R^2 で示される基の好ましいものとしては、式 $R^{10}-R^9$ -(式中、 R^9 はビニル基を、 R^{10} はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、ベンゾイル、アセチル、プロピオニルをそれぞれ示す。)で表される基もしくは式 $R^{11}-NH-$ (式中、 R^{11} は3-オキソブチル、3-オキソペンチルまたは2-ヒドロキシシクロヘキシルを示す。)もしくは式 $R^{12}-O-$ (式中、 R^{12} はアセチル

を示す。)で表される基で置換されているフェニル基が挙げられる。

〔0007〕本発明の化合物〔I〕における R^4 で表されるアシルとしては、カルボン酸から誘導されるアシル基、例えば、式 $-CO-R^8$ (式中、 $-R^8$ は置換基を有していてもよい炭化水素残基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表わされる基が好ましい。

〔0008〕該炭化水素残基の例としては、アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の C_{1-15} アルキル基)、シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基)、アルケニル基(例、ビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、ブタジエニル、ヘキサトリエニル、3-オクテニル等の C_{2-10} アルケニル基)、アルキニル基(例、エチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等の C_{2-10} のアルキニル基)、シクロアルケニル基(例、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の C_{3-10} シクロアルケニル基)、アリール基(例、フェニル、ナフチル、アントラセニル等の C_{6-14} アリール基)、アラルキル基(例、ベンジル、フェニルエチル、ジフェニルメチル、トリチル等の C_{7-19} アラルキル基)などが挙げられる。該炭化水素残基の置換基としては、例えば、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、シアノ、スルホ、カルバモイル、カルボキシ、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等)、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、 C_{1-6} アルキル-チオ、 C_{1-6} アルキル-スルホニル、 C_{1-6} アルキル-スルフィニル、ベイゾイル、フェノキシ、アルキレンジオキシ、以下に述べる複素環基などが挙げられる。置換の数は1ないし6、好ましくは1ないし3、さらに好ましくは1~2である。

〔0009〕複素環基の例としては、炭素原子以外に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員環またはその縮合複素環基が挙げられ、その具体例としては、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソ

チアゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-または5-ピリミジニル、2-または3-チオモルホリニル、2-または3-モルホリニル、オキソイミダジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、2-または3-ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基；ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フトラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、アリニル、アテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基が挙げられる。該複素環基の置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、1-メチルビニル、1-プロペニル、アリル等）、 C_{2-6} アルキニル（例、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等）、 C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 C_{5-7} シクロアルケニル（例、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、 C_{7-11} アラルキル（例、ベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等）、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、ナフチル等）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）、 C_{6-14} アリールオキシ（例、フェノキシ等）、 C_{1-6} アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、iso-ブチリル等）、 C_{6-14} アリールカルボニル（例、ベンゾイル等）、 C_{1-6} アルカノイルオキシ（例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピ

オニルオキシ、n-ブチリルオキシ、iso-ブチリルオキシ等）、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、iso-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、カルバモイル基、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、オキソ、アミノ、モノ-又はジ C_{1-4} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等）、 C_{1-6} アルカノイルアミノ（例、ホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等）、カルバモイルアミノ、N- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ（例、N-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等）、ニトロ、シアノ、メルカプト、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル（例、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等）、ジ C_{1-6} アルキルスルファモイル（例、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等）、 C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等）、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等）などが挙げられる。置換の数はいないし6、好ましくは1ないし3、さらに好ましくは1~2である。

【0010】上記の $-CO-R^8$ における R^8 で表される炭化水素残基の好ましいものとしては、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基における置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルコキシ-アルコキシ、アルキレンジオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルキルチオなどが好ましい。置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基における置換基としては、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アルコキシまたは式 $-S(O)_p-R^7$ （式中、 p は0~2の整数を、 R^7 はアルキルを示す）で表わされる基、アルキレンジオキシが挙げられる。 R^8 で表わされ

る複素環基の好ましいものとしては、チエニル、フリル、ピロリル、ビリジル、ビリジニル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、モルホリニル、オキソイミダゾニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアジニルなどが挙げられる。特に、チエニルが好ましい。該複素環基の置換基の好ましいものとしては、例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル基、ハロゲン、オキソ、アミノ、モノ-又はジ C_{1-4} アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、メルカプト、スルホ、スルフイノ、ホスホノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルチオなどが挙げられる。

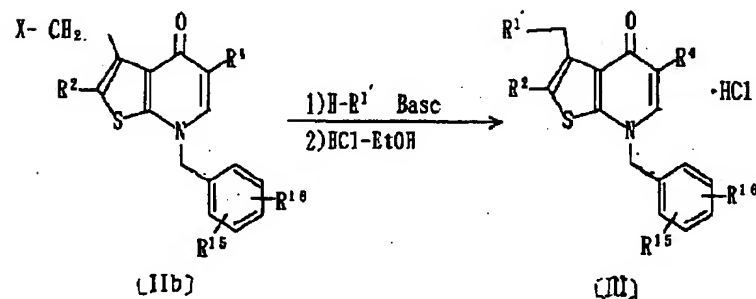
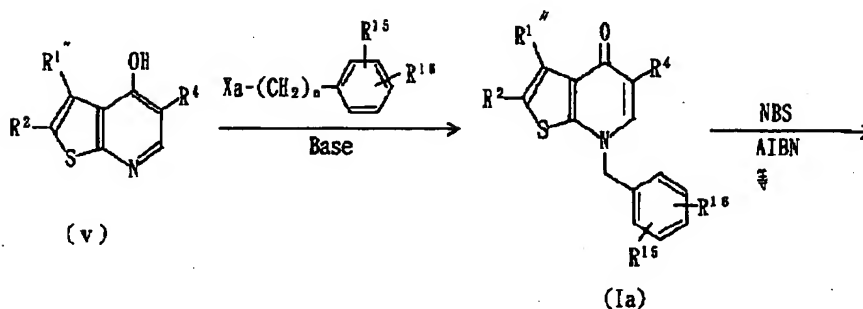
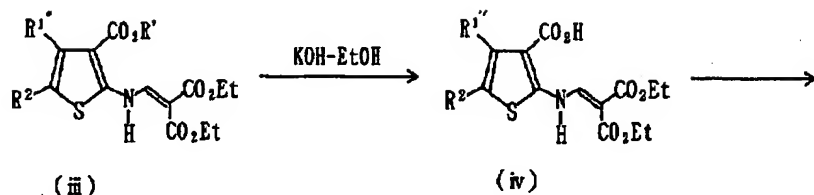
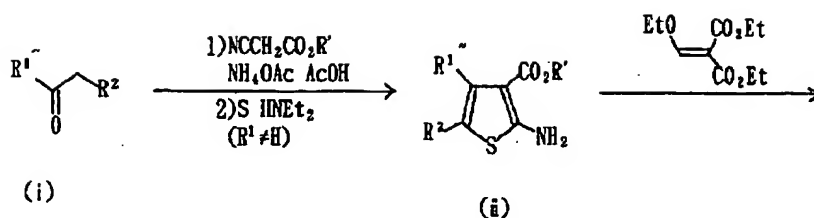
【0011】基- $CO-R^8$ のさらに好ましい例としては、(1)アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキレンジオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルオキシ、モノまたはジアルキルアミノもしくはアルキルチオで置換されたベンゾイル基、(2)アルキレンジオキシで置換されたアルキルカルボニル基または(3)チエニルカルボニル基が挙げられる。 R^4 で表わされるヒドロキシもしくはアルキルカルボニルオキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の好ましい例としては、ヒドロキシもしくはアセチルオキシで置換されたアルキル基が挙げられ、さらに、2-ヒドロキシイソブチル、2-アセトキシイソブチルが好ましい。

【0012】上記定義中、アルキレンジオキシ基としては、例えば、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基が挙げられ、その具体例としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシなどが挙げられる。上記定義中におけるアルキル基としては、 C_{1-6} アルキル基が好ましく、その具体例としては例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでも C_{1-3} アルキル基が好ましい。上記定義中、アルコキシ基としては、 C_{1-6} アルコキシ基が挙げられ、その例としては例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、なかでも C_{1-3} アルコキシ基が好ましい。

【0013】本発明の化合物すなわち、化合物(I)及びそれらの塩は、自体公知の方法により容易に製造できる。該方法の具体例として、例えば以下の製造方法が挙げられる。

〔製造方法1〕 活性なメチレン基を持つ適当なケトンあるいはアルデヒド(i)を、カール・ゲバルトらの方法〔K.Gewald, E.Schinke and H.Böttcher, Chem. Ber., 99, 94-100 (1966)〕に従い、シアノ酢酸エステル誘導体と硫黄と反応させ2-アミノチオフェン誘導体(ii)へと変換する。即ち、ケトン($R^1 \neq H$)の場合、酢酸と酢酸アンモニウム存在下、シアノ酢酸エステル誘導体と適当な溶媒中、例えばトルエン中加熱還流して、一旦アルキリデンシアノ酢酸エステル誘導体とした後、硫黄と塩基存在下、適当な溶媒中、例えばエタノール中加熱して2-アミノチオフェン誘導体(ii)を得る。得られる化合物(ii)を桑田らの方法〔ドイツ特許2,435,025号〕に従い、エトキシメチレンマロン酸ジエチルと加熱下反応させ付加体(iii)を得、これを反応に悪影響を及ぼさない溶媒中(例、エタノール、メタノール等のアルコール類など)、塩基(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属など)存在下、約10~70℃かくはんして、カルボン酸(iv)とした後、得られるカルボン酸(iv)をポリリン酸エステル(PPE)中、加熱閉環させて、チエノ〔2,3-b〕ビリジン誘導体(v)を得る。該化合物(v)をハロゲン化アルキル誘導体と塩基(例、ビリジン、トリエチルアミン等の有機塩基など)存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類)中、約10~100℃でかくはんして、式(1a)で示される4,7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ビリジン-5-カルボン酸エステル誘導体を得る。次いで、該化合物(1a)を反応に悪影響を及ぼさない溶媒(例、四塩化炭素、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類)中、 α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)存在下、*N*-ブromoコハク酸イミド(NBS)と約30~100℃でかくはんして、化合物〔IIb〕を得る。本発明の化合物〔II I〕は、該化合物〔IIb〕からつぎのようにして製造することができる。即ち、化合物〔IIb〕を好ましくは塩基存在下、各種アミン(例、 $R^{1'}-H$)と反応に悪影響を及ぼさない溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等のアミド類、アセトニトリル等のニトリル、エタノール等のアルコール類)中で反応させる。反応温度は約10~100℃で0.5~8時間かくはんして、化合物〔III〕を製造する。以上の製造方法1を〔数1〕に示す。

〔数1〕



〔式中、 $\text{R}^{1'}$ は水素またはアルキル基を、 X は脱離基を、 R^1 、 R^2 および R^4 は前記を同意義を有する。 R^{15} 、 R^{16} はハロゲンを示す。〕

上記 R^1 で表されるアルキル基は前記と同意義を有する。 X で表される脱離基としては、例えば求核剤〔例、陰電荷を帯びたヘテロ原子（例、酸素原子、硫黄原子、窒素原子など）を有する炭化水素残基など〕により、容易に置換反応を受け得る基が挙げられる。具体的には、

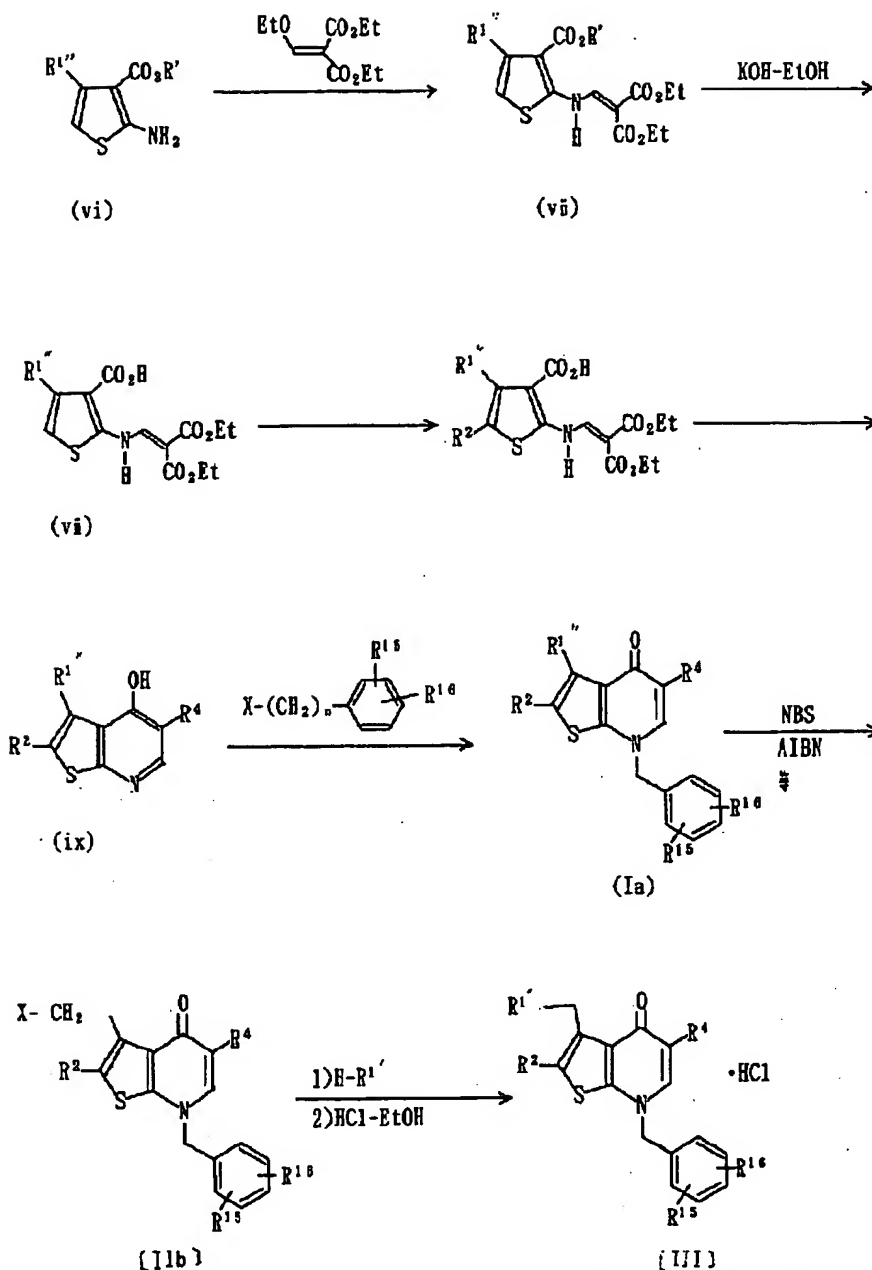
例えばハロゲン原子（よう素、臭素、塩素等）、アルカノイルオキシ（例、アセトキシ等）、アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ等）、アルキル-アリールスルホニルオキシ（例、p-トルエンスルホニルオキシ等）などが挙げられる。 Xa で表されるハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、よう素、好ましくは臭素である。

【0014】〔製造方法2〕カール・ゲバルトらの方法

[K.Gewald, Chem. Ber., 98, 3571-3577 (1965); K.Gewald and E.Schinke, Chem. Ber., 99, 2712-2715 (1966)] により合成できる5位無置換の2-アミノチオフェン誘導体 (vi) を上記製造方法1と同様にして、桑田らの方法〔ドイツ特許2,435,025号〕に従い、エトキシメチレンマロン酸ジエチルと加熱下反応させ付加体 (vi i) とした後、これを反応に悪影響を及ぼさない溶媒中 (例、エタノール、メタノール等のアルコール類など) 中、適当な塩基 (例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属など) の存在下、約10~60℃でかくはんして、カルボン酸 (viii) を得る。得られた (viii) を各種親電子置換反応に付し、場合により適当な官能基変換を行い、R²で示される置換基を導入し、次いでポリリン酸エステル (PPE) 中、加熱閉環させて、チエノ〔2,3-b〕ピリジン誘導体 (ix) を得る。該化合物 (ix) をハロゲン化アラルキル誘導体と

塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒 (例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類) 中、約10~100℃でかくはんして、式 (Ia) で示される4,7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エステル誘導体を得る。親電子置換反応としては、例えばニトロ化 (発煙硝酸-濃硫酸、硝酸ナトリウム-濃硫酸)、アシル化 (酸クロリド-塩化アルミニウム)、ホルミル化 (オキシ塩化リン-ジメチルホルムアミドあるいはN-メチルホルムアニリド)、ブロム化 (N-ブromoこはく酸イミド、臭素-ピリジン) などが挙げられる。以下、該化合物 (I') を上記製造方法1と同様にして、化合物 (IIb) 及び (III) を製造することができる。以上の製造方法2を〔数2〕に示す。

【数2】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する〕

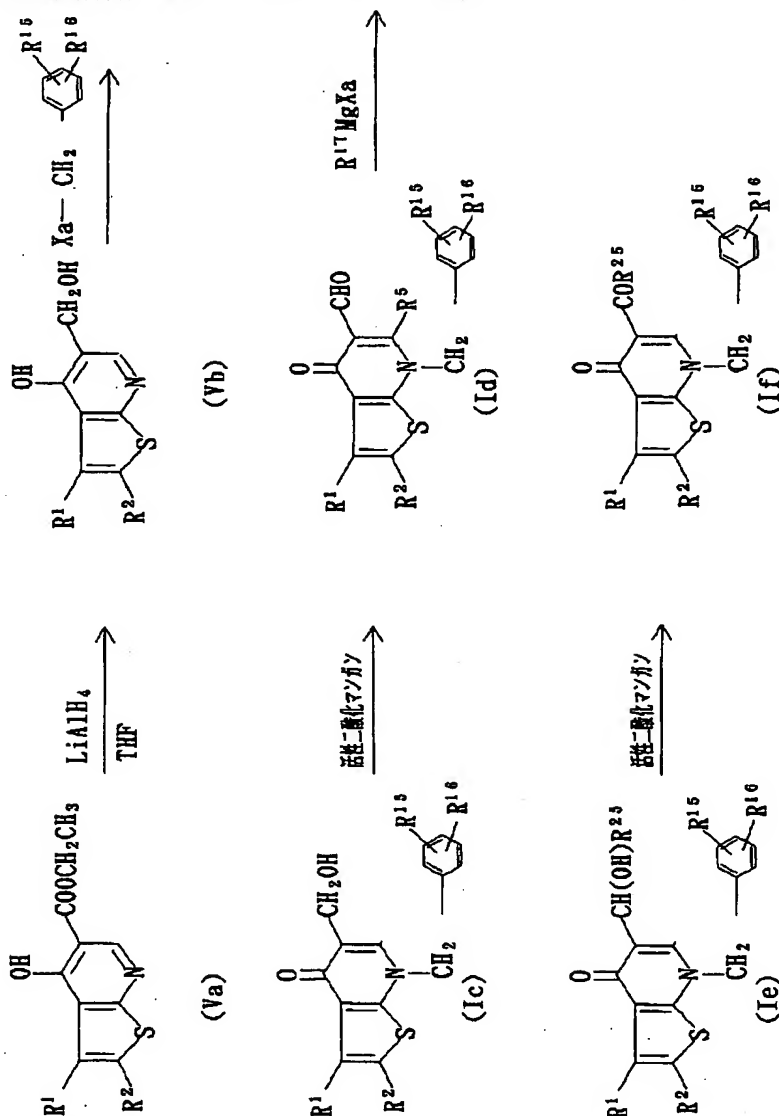
【0015】〔製造方法3〕4, 7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エステル誘導体 (va) を、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒 (例、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類) 中、適当な還元剤 (例、水素化リチウムアルミニウム) を加え約0~80℃でかくはんし、還元誘導体 (vb) を得る。該化合物 (vb) をハロゲン化アルキル誘導体と塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒 (例、ジメチルホルムアミド、ジメチルア

セトアミド等のアミド類) 中、約10~100℃でかくはんして、式 (Ic) で示される4, 7-ジヒドロチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-オン誘導体を得る。該誘導体を適当な溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム) 中適当な酸化剤 (例えば、二酸化マンガン) と約10~80℃でかくはんして、5位ホルミル誘導体を得る。得られた誘導体 (Id) を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒 (例、テトラヒドロフラン、エチルエーテル等のエーテル類) 中、グリニヤール試薬と約0~80℃でかくはんして、対応する2級アルコール誘導体 (I

e)を得、適当な溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類)中適当な酸化剤(例、二酸化マンガンの金属酸化物)と約10~80℃でか

くはんして、5位カルボニル誘導体(If)を得る。以上の製造方法3を〔数3〕に示す。

【数3】



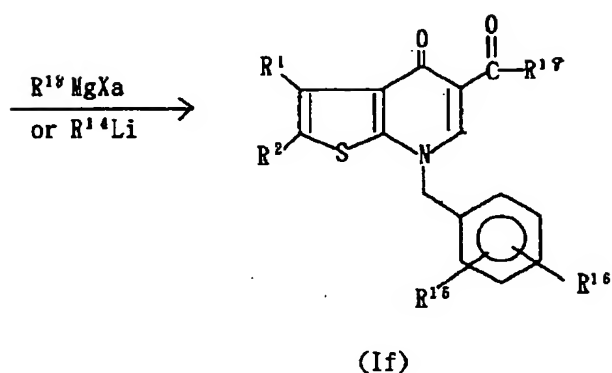
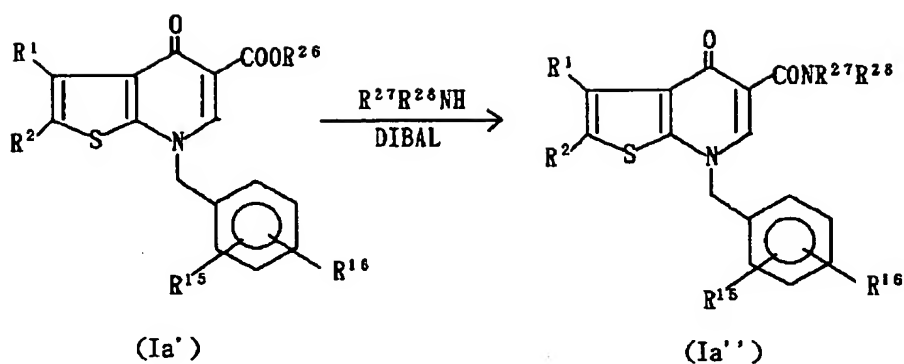
〔式中、 R^{25} は炭化水素残基を、 R^{17} はフェニル、アルキルまたは置換アルキルを示し、他の各記号は前記と同意義を有する〕

上記 R^{25} で表される炭化水素残基は、前記 R^1 で表される基におけるカルボニル以外の基を示す。

【0016】〔製造法4〕4,7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エステル誘導体(Ia')を、あらかじめ反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類)中、適当なアルミニウム試薬

(例、トリメチルアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)など)とアミン類とから製造したアルミニウムアミド誘導体と約10~100℃でかくはんして、4,7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸アミド誘導体(Ia')とする。該誘導体を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、エチルエーテルなど)中、グリニャール試薬と約-78~80℃で5~30分かかくはんして、対応するケトン誘導体(If)を得る。以上の製造法4を〔数4〕に示す。

【数4】

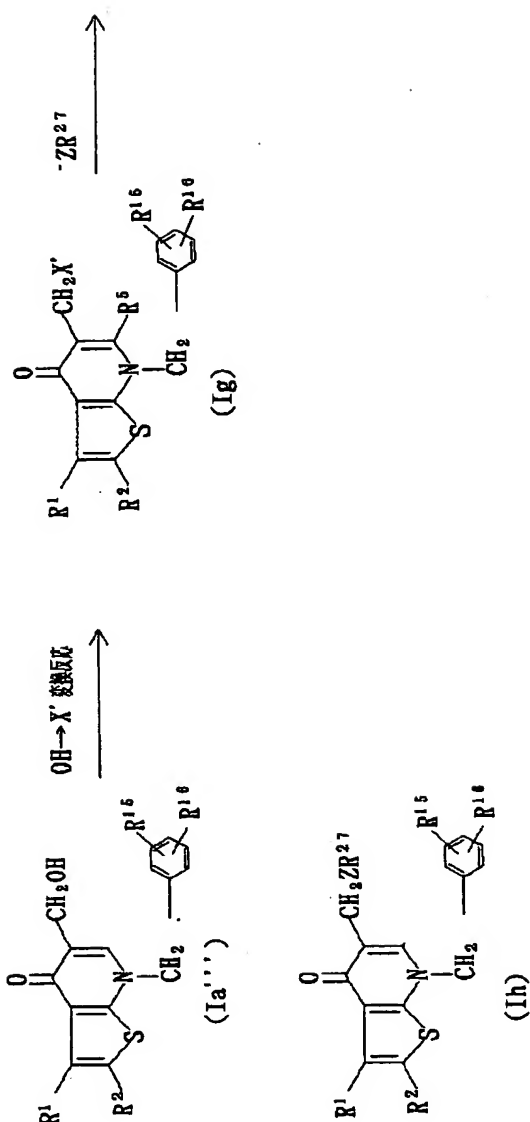


〔式中、 R^{26} はアルキル又はアリールを、 R^{27} 及び R^{28} はそれぞれ水素又は置換基を示し、他の各記号は前記と同意義を有する〕

上記 R^{26} で表されるアルキル及びアリールは前記と同意義を有する。上記 R^{27} 及び R^{28} で表される炭化水素残基は、前記 R^4 で表される基におけるカルボニル以外の基を示す。

【0017】〔製造法5〕4, 7-ジヒドロ-5-ヒドロキシメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-オン誘導体(Ia'')を、あらかじめ反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ピリジン)中、適当なハロゲン化試薬(例、塩化チオニル、塩化メタンスルホンなど)と約0~100℃でかくはんして、4, 7-ジヒドロチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-オン誘導体(Ig)とする。該誘導体を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例、テトラヒドロフラン、エチルエーテル等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類)中、適当な求核試薬と約0~100℃でかくはんして、対応する5位置換誘導体(Ih)を製造する。以上の製造法5を〔数5〕に示す。

【数5】



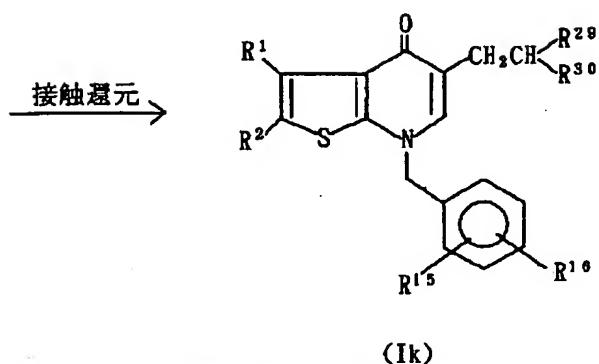
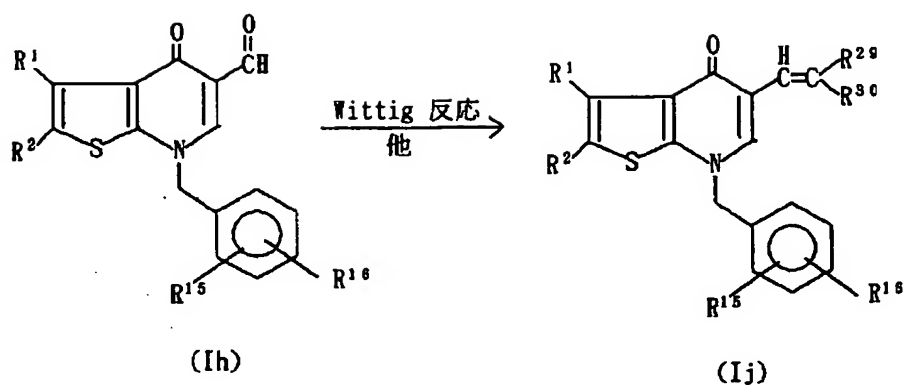
〔式中、X'は脱離基を、Zは酸素原子、硫黄原子又は炭化水素残基で置換されていてもよい窒素原子を示し、他の各記号は前記と同意義を有する〕

上記X'で表される脱離基としては、例えば求核剤

〔例、上記-ZR²⁷等で表される陰電荷を帯びたヘテロ原子（例、酸素原子、硫黄原子、窒素原子など）を有する炭化水素残基など〕により、容易に置換反応を受け得る基が挙げられる。具体的には、例えばハロゲン原子（よう素、臭素、塩素等）、アラルキルオキシ（例、アセトキシ等）、アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ等）、アルキル-アリールスルホニルオキシ（例、p-トルエンスルホニルオキシ等）などが挙げられる。上記炭化水素残基で置換されていてもよい窒素原子における炭化水素残基としては、前記R⁴で表される基におけるカルボニル以外の基を示す。

【0018】〔製造法6〕4, 7-ジヒドロ-5-ホルミルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-オン誘導体(Ih)を、あらかじめ反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ピリジン）適当なウィッティヒ(Wittig)試薬と約0~100℃でかくはんして、4, 7-ジヒドロチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-オン誘導体(Ij)とする。該誘導体を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例、エチルアルコール等のアルコール類、酢酸エチルエステル等のエステル類、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジメチルホルムアミド等のエーテル類など）中、適当な還元試薬〔例、水素気流下、触媒（例、パラジウム炭素触媒）を用いる水素添加など〕と約10~100℃でかくはんして、対応する5位置換誘導体(Ik)を得る。以上の製造法6を〔数6〕に示す。

【数6】

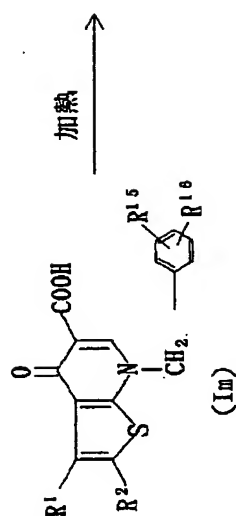


〔式中、 R^{29} 及び R^{30} はそれぞれ水素又は炭化水素残基を示し、他の各記号は前記と同意義を有する〕

上記 R^{29} 及び R^{30} で表される炭化水素残基としては、前記 R^4 で表される基におけるカルボニル以外の基を示す。

【0019】〔製造法7〕4, 7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エステル誘導体(Ia')を、あらかじめ反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エチルアルコール等のアルコール類など)中、酸(例、塩酸等の無機酸)あるいはアルカリ水溶液(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属の1~4N水溶液など)を加えて、約10~100℃にてかくはんし加水分解する。得られた5位カルボン酸誘導体(Im)を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例、ジフェニルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類など)中、約50~200℃で加熱して、対応する脱炭酸誘導体(In)を得る。以上の製造法7を〔数7〕に示す。

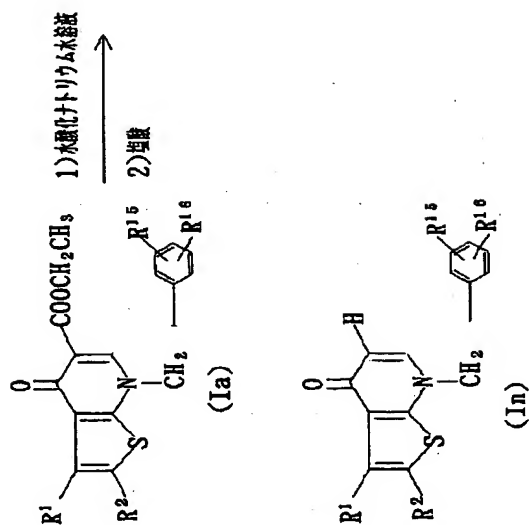
【数7】

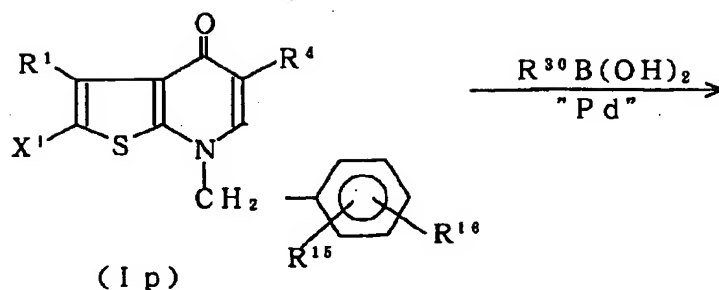


〔式中、各記号は前記と同意義を有する〕

【0020】〔製造法8〕4,7-ジヒドロ-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン誘導体(Ip)を、あらかじめ反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(例、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、エチルアルコール等のアルコール類など)に溶解させ、等量から過剰(2~10等量)の適当な塩基(例、炭酸ナトリウム)存在下適当なアリールほう酸誘導体(例えば、フェニルほう酸、3-メトキシフェニルほう酸、4-エトキシカルボニルフェニルほう酸など)を加え、不活性ガス(例えば、アルゴンガス)気流下、適当な触媒(例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどのパラジウム金属など)を加えて、約10~100℃にて数分から数時間かくはんする。不溶物を除けば目的とする誘導体(Ig)を製造する。以上の製造法8を〔数8〕に示す。

〔数8〕



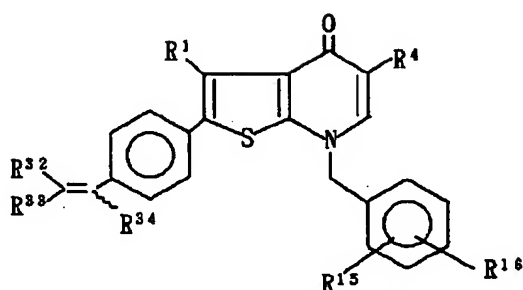
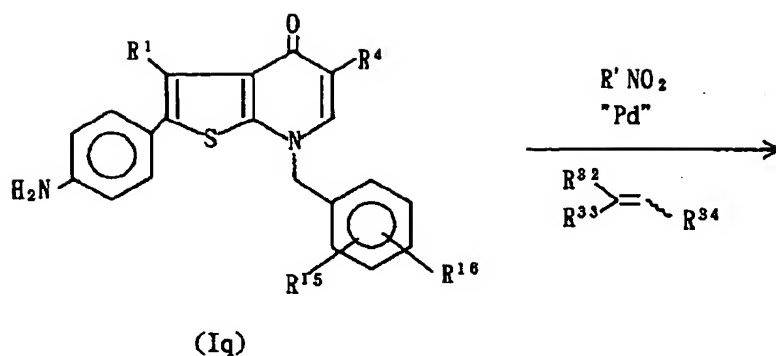


〔式中、 R^{30} は置換されていてもよいアリール基を示し、他の各記号は前記と同意義を有する〕

【0021】〔製造法9〕ここに、2位のフェニルの置換基の導入について示す。4, 7-ジヒドロ-2-(4-アミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン誘導体(1q)を、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中(酢酸、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、水など)、適当なジアゾ化剤(亜硝酸ナトリウム、

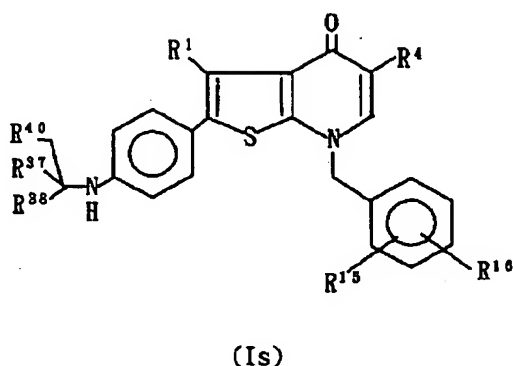
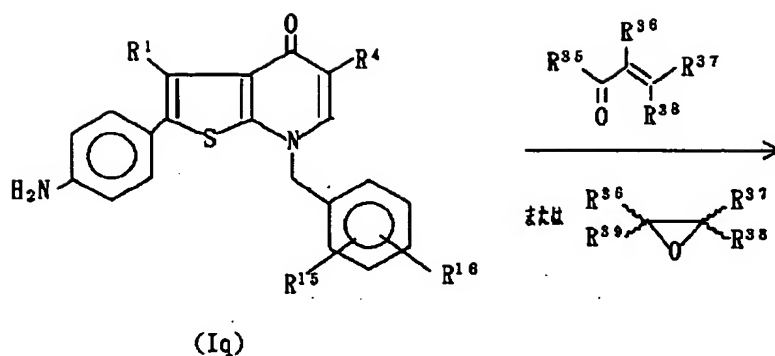
亜硝酸イソアミル)を加え、系中でジアゾニウム塩とする。これにパラジウム触媒〔例えば、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム〕と1当量から過剰量の各種アルケニル誘導体(オレフィン化合物など)を加え、約0~80℃で0.5~2時間かくはんし、目的誘導体(1r)を製造する。以上の反応の工程9を〔数9〕に示す。

【数9】



【0022】〔製造法10〕ここに、2位のフェニルに置換されているアミノ基への置換基を導入する方法について示す。4, 7-ジヒドロ-2-(4-アミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン誘導体(Iq)を、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(酢酸、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン)に溶解させる。これに1当量

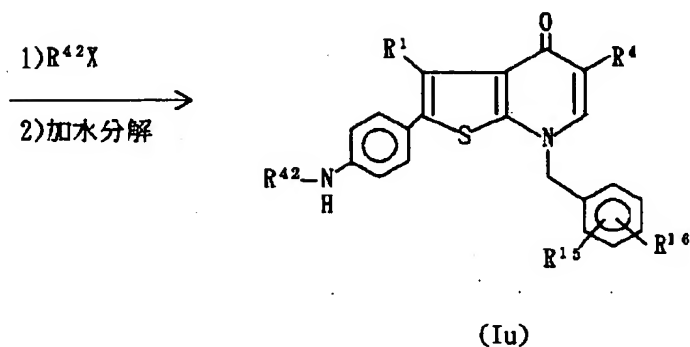
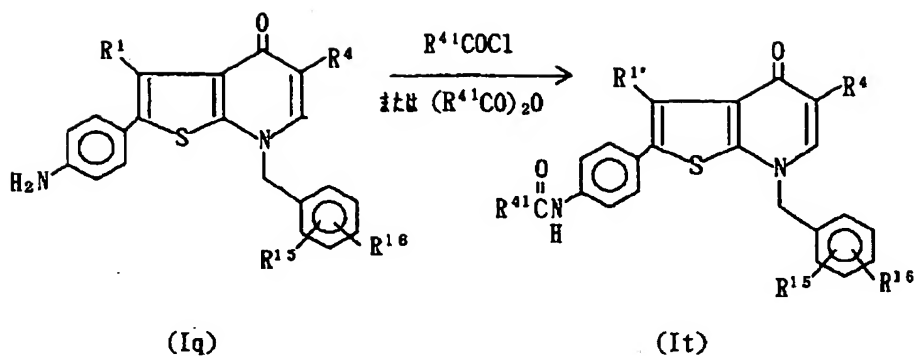
から過剰量の各種マイケル・アクセプター誘導体(例えば、アクリル酸エステル)あるいはオキシラン誘導体(例えば、エポキシ化合物)を加え、約0~80℃で6~24時間かくはんし、目的誘導体(Is)を製造する。以上の反応の工程10を〔数10〕に示す。
【数10】



【0023】〔製造法11〕ここに、2位のフェニルに置換されているアミノ基への置換基を導入する方法について示す。4, 7-ジヒドロ-2-(4-アミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン誘導体(Iq)を、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン)に溶解させ、これに1当量から過剰量の酸クロライドまたは酸無水物(例えば、トリフルオロ酢酸無水物)を反応させる。必要ならば1当量から過剰の塩基(例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン)を加え、約0~80℃でかくはんし、誘導体(I_t)を得る。得られた誘導体を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒(ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン、アセトン)に溶解さ

せ、これに1当量から小過剰の塩基(例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、水素化ナトリウム)および1当量から過剰量のハロゲン化アルキル誘導体(R⁴²X、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ベンジル)を加え、約0~80℃で12~36時間かくはんすると、化合物(I_t)の2位のR⁴¹-CO-NH-がR⁴¹-CO-NR⁴²-となった化合物が得られる。得られた化合物を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、メタノール、アセトン)、アルカリ加水分解(例えば、小過剰の1N水酸化ナトリウム、5N水酸化カリウムを加え、室温で0.5~6時間攪拌する)して、目的誘導体(I_u)を製造する。以上の反応工程11を〔数11〕に示す。

【数11】



〔製造法12〕ここに、水酸基に付加した保護基を脱離する方法について示す。たとえば、メトキシメチルなどの保護基が付されている化合物を、適当な溶媒（例、エタノール）に溶解し、氷冷下、酸（例、塩酸、塩化水素を含む飽和エタノール）を加え、0.5～5時間撹拌を行なうことにより、保護基が脱離された化合物を製造する。

〔製造法13〕ここに、水酸基にアシル基あるいはアセトニル基を導入する方法について示す。たとえば、水酸基を有する化合物を適当な溶媒（例、ジクロルメタン、ジメチルホルムアミド）に溶解し、これに適当な塩基（例、トリエチルアミン、ピリジン）を加え、これに過剰の酸無水物、酸クロライドまたはアルキルハライドを加え、室温で6～24時間撹拌することにより、水酸基にアシル基が導入された化合物を製造する。

〔製造法14〕ここに、カルボニル基を有する化合物の該カルボニル基を $-C(OH)H-$ 基に変換する方法について示す。たとえば、カルボニル基を有する化合物を適当な溶媒（例、メタノール、エタノール）に溶解し、小過剰の還元剤（例、水素化ホウ素ナトリウム）を加え、室温で1～3時間撹拌することにより、 $-C(OH)H-$ 基を有する化合物を製造する。

〔0024〕このようにして得られる本発明の化合物〔I〕の塩としては、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など）との塩、あるいは有機酸（例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩などが用いられる。さらに本発明の化合物〔I〕が $-COOH$ などの酸性基を有している場合は、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属、アンモニアなど）又は有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど）と塩を形成してもよい。かくして得られる本発明の化合物〔I〕又はその塩は、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の方法により単離、精製することができる。かくして本発明の化合物〔I〕が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得ら

れた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体又は、他の塩に変換することができる。本発明の化合物又はその塩が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。

【0025】本発明の化合物は、極めて優れたGnRH拮抗作用を有し、毒性は低い。しかも、経口吸収性や作用持続性に優れている。従って、本発明の化合物は、温血哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、GnRH受容体拮抗作用により性腺刺激ホルモンの分泌を抑制し、血中の性ホルモン濃度を制御することによって、雄性ホルモンまたは雌性ホルモン依存性の疾病の治療およびこれらホルモンの過剰に起因する疾病の治療に安全に用い得る。すなわち、本発明の化合物は、性ホルモン依存性ガン（例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等）、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの治療に有用である。また、本発明の化合物は雄性および雌性における生殖の調節（例、妊娠調節剤、月経周期調節剤等）にも有用である。本発明の化合物は、さらに男性もしくは女性の避妊薬として、また女性の排卵誘発剤として使用することができる。本発明の化合物は、その休薬後のリバウンド効果を利用して、不妊症の治療に使用することができる。さらに、本発明の化合物は畜産分野において動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善や動物の成長促進にも有用である。本発明の化合物は、また魚類の産卵促進剤としても有用である。本発明の化合物は単独でも使用し得るが、ステロイド性もしくは非ステロイド性の抗アンドロゲン剤または抗エストロゲン剤と併用することも有効である。また、本発明の化合物は酢酸リュープロレリンなどの超作動薬の投与時に認められる、一過性の血中テストステロン濃度の上昇（フレアー現象）を抑制するために用いることができる。また本発明の化合物を癌の化学療法剤と併用してもよい。該併用の好ましい具体例としては、例えば前立腺癌に対しては、イホスファミド(Ifosfamide)、UTF、アドリアマイシン(Adriamycin)、ペプロマイシン(Peplomycin)、シスプラチン(Cisplatin)などの化学療法剤と本発明の化合物とを併用することができる。また、乳癌に対しては、シクロフォスファミド(Cyclophosphamide)、5-FU、UFT、メトレキセート(Methotrexate)、アドリアマイシン(Adriamycin)、マイトマイシンC(Mitomycin C)、マイトキサントロン(Mitoxantrone)などの化学療法剤と本発明の化合物とを併用することができる。本発明の化合物を上記の疾病に対して予防・治療薬として又は畜産もしくは水産分野で使用する場合は、自体公知の方法に従い、経口投与もしくは非経口投与のいずれも可能であり、薬学的に許容される担体と混合し、通常、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など固形

製剤として経口投与されるか、静脈内、皮下、筋肉内などに注射剤、坐薬若しくは舌下錠などとして非経口投与される。また、舌下錠、マイクロカプセル等の徐放製剤として、舌下、皮下および筋肉内などに投与してもよい。一日投与量は、症状の程度；投与対象の年齢、性別、体重、感受性差；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常、温血哺乳動物1kg体重あたり約0.1～30mg、好ましくは約0.1～3mgであり、更に好ましくは0.1～1mgであり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。畜産もしくは水産分野で使用する場合の投与量も上記に準ずるが、投与対象生物1kg体重あたり約0.01～5mg、好ましくは約0.03～3mgを、通常一日1～3回に分けて投与する。

【0026】上記薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシ

ロビセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0027】本発明の化合物に、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、自体公知の方法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により自体公知の方法により凍結乾燥物とすることも可能である。本発明の化合物またはその塩を例えばヒトに投与する場合は、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。上記医薬組成物としては、経口剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤）、注射剤、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）などが挙げられる。これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。本発明の化合物またはその塩は分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HOC 60（日光ケミカルズ製）ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【0028】経口投与製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明に化合物（I）またはその塩をたとえば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセル

ロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F 68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。腸溶性製剤とする場合、腸溶相と薬剤含有相との間に両相の分離を目的として、自体公知の方法により中間相を設けることが好ましい。

【0029】外用剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物またはその塩を固状、半固状または液状の外用投与剤とすることができる。たとえば、上記固状のものとしては、本発明の化合物またはその塩をそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを加えてもよい。たとえば坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物またはその塩を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0030】

【実施例】以下に参考例、実施例、試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。¹H-NMRスペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGEMINI 200（200MHz）型スペクトルメーター、日本電子（J E O L）LAMBDA300（300MHz）型スペクトルメーターあるいはブルッカ AM 500（500MHz）型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。また、本明細書中で用いる記号は次のような意味を有する。

s: シングレット, d: ダブルレット, t: トリプレット, d
t: ダブルトリプレット, m: マルチプレット, br: 幅広
い

【0031】参考例1

2-アミノ-5-フェニルチオフェン-3-カルボン酸
エチルエステルの製造: シアノ酢酸エチル(6.1g, 5
0mmol)、硫黄(1.61g, 50mmol)、トリエチルアミン
(3.5ml, 25mmol)、ジメチルホルムアミド(10ml)
の混合物に、45℃でかくはんしながら、フェニルアセ
トアルデヒド(50%ジエチルフタレート溶液; 12.0
5g, 50mmol)を20分間で滴下した。45℃で9時間
かくはんした後、反応液を濃縮して得られる残さを酢酸
エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し乾燥(MgSO₄)
後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲルカラム
クロマトグラフィーで精製し、エーテル-ヘキサンから
結晶化させて微黄色板状晶(5.55g, 45%)を得た。
mp 124.5-125.5℃ (文献値: 123-124℃)。

元素分析値 C₁₆H₁₃NO₃Sとして

C(%) H(%) N(%) S(%)

計算値: 63.13; 5.30; 5.66

実測値: 62.99; 5.05; 5.63

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J=7.1Hz),
4.30 (2H, d, J=7.1Hz), 5.97 (2H, br), 7.17-7.46 (6
H, m)。

IR (KBr): 3448, 3320, 1667, 1590, 1549 cm⁻¹。

【0032】参考例2

2-アミノ-4-メチル-5-(4-メトキシフェニル)
チオフェン-3-カルボン酸エチルエステルの製造: 4-
メトキシフェニルアセトン(16.5g, 0.10mol)、
シアノ酢酸エチル(12.2g, 0.10mol)、酢酸アンモ
ニウム(1.55g, 20mmol)、酢酸(4.6ml, 80mmo
l)およびベンゼン(20ml)の混合物を、ディーンスター
ク装置で生成する水を除きながら、24時間加熱還流し
た。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロルメタ
ンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥(M
gSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さのエ
タノール(30ml)溶液に、硫黄(3.21g, 0.10mol)
とジエチルアミン(10.4ml, 0.10mol)を加え、5
0-60℃で2時間かくはんした後、反応液を濃縮して
得られる残さを酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水
で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残
さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エ
ーテル-ヘキサンから結晶化させて、淡黄色板状晶(1
1.5g, 40%)を得た。

mp 79-80℃。

元素分析値 C₂₄H₁₉NO₃Sとして

C(%) H(%) N(%) S(%)

計算値: 61.83; 5.88; 4.81; 11.01

実測値: 61.81; 5.75; 4.74; 10.82

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J=7.1Hz),
2.28 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz),
6.05 (2H, brs), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27 (2H, d,
J=8.8Hz)。

IR (KBr): 3426, 3328, 1651, 1586, 1550, 1505, 1485
cm⁻¹。

FAB-MS m/z: 291 (M⁺)。

【0033】参考例3

2-アミノ-4-メチル-5-フェニルチオフェン-3-
カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例2に記載し
た方法と同様にして、4-メトキシフェニルアセトンの
代わりにフェニルアセトン(11.6g, 86.5mmol)を
用い、シアノ酢酸エチル(10.5g, 86.5mmol)、酢
酸アンモニウム(1.34g, 17.4mmol)、酢酸(3.9
6ml, 69.2mmol)、硫黄(2.78g, 86.5mmol)お
よびジエチルアミン(8.95ml, 86.5mmol)から、無
色針状晶(9.05g, 40%)を得た。

mp 64-65℃ (エーテル-ヘキサンより再結晶, 文
献値: 95℃)。

元素分析値 C₂₄H₁₉NO₃Sとして

C(%) H(%) N(%) S(%)

計算値: 64.34; 5.79; 5.36

実測値: 64.51; 5.77; 5.29

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J=7.1Hz),
2.33 (3H, s), 4.32 (2H, q, J=7.1Hz), 6.09 (2H, b
r), 7.24-7.42 (5H, m)。

IR (KBr): 3388, 3278, 1665, 1584, 1549, 1481 c
m⁻¹。

【0034】参考例4

{3-エトキシカルボニル-5-(4-メトキシフェニ
ル)-4-メチルチオフェン-2-イル}アミノメチレ
ンマロン酸ジエチルエステルの製造: 参考例2で得られ
た化合物(10g, 34.3mmol)にエトキシメチレンマロ
ン酸ジエチルエステル(7.45g, 34.5mmol)を加え、
120℃で2時間かくはんした。冷後、反応液から析
出した結晶にエーテルを加えてろ取し、再度エーテルで
洗い、五酸化リン上で減圧下に乾燥し黄色結晶(14.2
g, 90%)を得た。

mp 122-123℃。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz),
1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 2.34
(3H, s), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.38
(2H, q, J=7.2Hz), 4.45 (2H, q, J=7.2Hz), 6.95 (2
H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, d,
J=13.4Hz), 12.74 (1H, d, J=13.1Hz)。IR (KBr): 298
4, 1720, 1707, 1688, 1653, 1599, 1518, 1499 cm⁻¹。

【0035】参考例5

(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4-メチルチオフェン-2-イル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルの製造: 参考例4に記載した方法と同様の方法で、無色結晶を得た。

mp 187-190°C.

【0036】参考例6

{3-カルボキシ-5-(4-メトキシフェニル)-4-メチルチオフェン-2-イル}アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルの製造: 参考例4で得られた化合物(7.0g, 15.2mmol)のジオキサン(20ml)溶液に、60-70°Cに加熱かくはん下、水酸化カリウム(5.0g, 75.7mmol)のエタノール(30ml)溶液を加えた。同温で1時間かくはんした後、室温で1時間放置した。反応液に氷冷下、2N塩酸(40ml, 80mmol)を加え、反応液を減圧下濃縮した。黄色析出物をろ取し、冷却した水-エタノールで洗浄し、五酸化リン上で減圧下に乾燥し黄色粉末(6.1g, 93%)を得た。

mp 184-187°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 2.30 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.24 (2H, q, J=7.2Hz), 7.03 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 8.08 (1H, d, J=13.6Hz), 12.41 (1H, d, J=13.6Hz).

IR (KBr): 3422, 2980, 1719, 1653, 1607, 1551, 1512 cm⁻¹.

【0037】参考例7

4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 120°Cに加熱かくはん下、ポリリン酸エステル(PPE)(90ml)に参考例5で得られた化合物(6.0g, 13.8mmol)を少量ずつ加えた。同温で30分間かくはん後、反応液を氷水にかけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色粉末(3.65g, 77%)を得た。元素分析用のサンプルとして、得られた粉末をエタノールから再結晶して黄色結晶を得た。

mp 162-163°C.

元素分析値 C₂₁H₂₁N₂O₆Sとして

C(%) H(%) N(%) S(%)

計算値: 62.96; 4.99; 4.08; 9.34

実測値: 62.89; 5.04; 4.01; 9.34

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (3H, t, J=7.1Hz), 2.63 (3H, s), 4.87 (3H, s), 4.49 (2H, q, J=7.1Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8Hz), 8.84 (1H, s), 12.11 (1H, s).

IR (KBr): 3434, 2992, 1692, 1601, 1582, 1535, 1504 cm⁻¹.

FAB-MS m/z: 344 (MH⁺).

【0038】参考例8

4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例6、7に記載した方法と同様の方法で、参考例5で得られた化合物から、淡黄色結晶(60%)を得た。

mp 155-157°C.

【0039】参考例9

4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-フェニル-3-メチル-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例8で得られた化合物(62.68g, 200mmol)のジメチルホルムアミド(200ml)溶液に炭酸カリウム(27.6g, 200mmol)とヨウ化カリウム(7.82g, 200mmol)を加え、攪拌しながら2, 6-ジフルオロベンジルクロリド(34.2g, 210mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液を滴下した。反応液を室温で6時間攪拌後、反応液を濃縮して得られる残さを酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをクロロホルム-エーテルから再結晶して無色針状晶(66.2g, 76%)を得た。

mp 171-173°C.

元素分析値 C₂₄H₁₈N₂O₆SF₂として

C(%) H(%) N(%)

計算値: 65.59; 4.36; 3.19

実測値: 65.52; 4.39; 3.06

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 2.68 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7.2Hz), 5.26 (2H, s), 7.00 (2H, t, J=8.1Hz), 7.42 (6H, m), 8.39 (1H, s).

FAB-MS m/z: 440 (MH⁺).

【0040】参考例10

4-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)-3-メチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例8で得られた化合物(3.76g, 12.0mmol)の濃硫酸溶液(10ml)に、氷冷下硝酸ナトリウム(1.27g, 15.0mmol)の濃硫酸溶液(5ml)を滴下した。同温度で30分間攪拌した後、反応液を氷水にかけクロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。

得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色粉末を得、エタノールから再結晶して黄色結晶(1.75g, 41%)を得た。

mp 260-261°C.

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6S$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 56.98 ; 3.94 ; 7.82

実測値 : 56.66 ; 3.91 ; 7.86

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.70 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.89 (1H, s), 12.27 (1H, s).

IR (KBr): 3002, 1692, 1605, 1514, 1350, 1290 cm^{-1} .
FAB-MS m/z : 358 (MH^+).

【0041】参考例11

4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ニトロフェニル)-3-メチル-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例9で得られた化合物を原料に、参考例10に記載した方法で黄色結晶(1.75g, 41%)を得た。

mp 260-261°C.

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6SF_2 \cdot 0.5H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 58.41 ; 3.88 ; 5.68

実測値 : 58.54 ; 3.55 ; 5.56

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.70 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.89 (1H, s), 12.27 (1H, s).

IR (KBr): 3002, 1692, 1605, 1514, 1350, 1290 cm^{-1} .
FAB-MS m/z : 358 (MH^+).

【0042】参考例12

3-ブロモメチル-4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ニトロフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例11で得られた化合物(0.35g, 0.755mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(0.135g, 0.758mmol)、 α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(13mg, 0.079mmol)および四塩化炭素(5ml)の混合物を2時間加熱還流した。冷後不溶物をろ去し、ろ液をクロロホルムで希釈した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さを酢酸エチルから再結晶して無色針状晶(0.272g, 66%)を得た。

mp 200-201°C.

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6SBrF_2$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 51.17 ; 3.04 ; 4.97

実測値 : 50.87 ; 3.09 ; 4.89

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86 (6H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.05 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.92-7.04 (4H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.9$ Hz),

8.46 (1H, s).

IR (KBr): 2980, 1725, 1607, 1588, 1497 cm^{-1} .

【0043】参考例13

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ニトロフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の製造: 参考例12で得られた化合物(0.245g, 0.452mmol)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、氷冷下、エチルジイソプロピルアミン(0.10ml, 0.717mmol)とN-ベンジルメチルアミン(80 μ l, 0.732mmol)を加えた。室温で1時間半かくはんした後、反応液を濃縮して得られる残さを酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物(0.135g, 53%)を得た。この油状物のエタノール(4ml)溶液に、氷冷下、10Nエタノール性塩酸(0.2ml)を加え、同温で10分間かくはんした。反応液を減圧下濃縮して得られた残さを酢酸エチル-エーテルから結晶化させて、塩酸塩(0.113g)を白色結晶として得た。

mp [塩酸塩] 118-119°C.

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl \cdot 0.9H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 63.79 ; 5.64 ; 4.51

実測値 : 64.03 ; 5.44 ; 4.51

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) [フリーアミン] δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.05 (1H, br), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.87 (2H, s), 3.94 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.91-6.99 (2H, m), 7.20-7.42 (9H, m), 8.45 (1H, s).
IR (KBr) [塩酸塩]: 3422, 2938, 1719, 1605, 1560, 1545, 1502, 1460 cm^{-1} .

【0044】参考例14

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-アミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の製造: 参考例13で得られた化合物(12.1g, 20.0mmol)のエチルアルコール(40ml)溶液に、氷冷下鉄粉(4.47g, 80mmol)を加え、氷冷下激しく1時間攪拌した後、反応液を氷水にかけ重曹で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた固体をエタノール-酢酸エチルから結晶化させて、淡黄色針状晶(11.04g, 96%)を得た。

mp 195-196°C.

元素分析値 $C_{13}H_{13}N_3O_4SF_3$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値 : 67.00 ; 5.10 ; 7.32

実測値 : 66.57 ; 5.15 ; 7.16

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 2.11 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.14 (2H, s), 4.40 (2H, q, J=7.2Hz), 5.25 (2H, s), 6.73 (2H, d, J=8.7Hz), 6.70 (2H, t, J=7.2Hz), 7.10-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.7Hz), 8.33 (1H, s).

Mass m/z 574 (MH) $^+$.

【0045】参考例15

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-トリフルオロアセチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例14で得られた化合物 (5.74g, 10.0mmol) とトリエチルアミン (5.58ml, 40.0mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液に、氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (2.83ml, 20.0mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた固体をエーテルより再結晶して、黄色粉末 (6.70g, 100%) を得た。

mp 147-149°C.

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_4O_4SF_6 \cdot 1.0H_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値 : 59.38 ; 4.40 ; 6.11

実測値 : 59.72 ; 4.23 ; 6.24

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 2.15 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 5.28 (2H, s), 7.02 (2H, t, J=8.1Hz), 7.12-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz),

7.90 (2H, d, J=8.5Hz), 8.37 (1H, s).

Mass m/z 669 (MH) $^+$.

【0046】参考例16

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-トリフルオロアセチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-(N-メチル-O-メチル)ヒドロキサム酸の製造: N,O-ジメトキシヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.98g, 10.0mmol) のジクロロメタン溶液 (10ml) にジイソプロピルアミン (1.29g, 10mmol) を氷冷下滴下した。トリメチルアルミニウムヘキサン溶液 (15%, 4.82ml, 10.0mmol) を同温度で加え、更に1時間攪拌した。この溶液に、参考例16で得られた化合物 (0.97g, 1.6mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液を滴下し、氷冷下更に1時間攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さを石油エーテル-エーテルより再結晶して、黄色粉末 (1.20g, 84%) を得た。

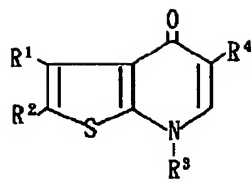
1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 2.15 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.73 (2H, s), 4.15 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, t), 7.12-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4Hz).

Mass m/z 685 (MH) $^+$.

【0047】参考例17

参考例14または後述の参考例24で得られる化合物を原料として、参考例15及び16に記載した方法と同様の方法で製造される化合物を〔表1〕に示す。

【表1】



参考例17 化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率	融点 (°C)
1	N-メチル-N- ベンジル 7ミノメチル	4-イソブチル 7ミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	N-メチル-O-メチル ヒドロキシル	86%	152-154
2	N-メチル-N- ベンジル 7ミノメチル	4-プロピニル 7ミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	N-メチル-O-メチル ヒドロキシル	73%	139-140
3	N-メチル-N- ベンジルアミノ メチル	4-メトキシ フェニル	2,6-ジフルオロベンジル	N-メチル-O-メチル ヒドロキシル		

表1中の「ヒドロキサム酸」は、式-CO-N(OCH₃)CH₃で表わされる基を示す。

【0048】参考例18

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-イソブチル-2-(4-イソブチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造：参考例17に記載した化合物（化合物番号1）を原料とし、実施例3に記載した方法でフェニルマグネシウムクロライドの代わりにイソプロピルマグネシウムクロライドを用い、副反応を抑制するためにテトラブチルアンモニウムブロミドを添加して、無色結晶（100%）を得た。

mp 192-197°C〔塩酸塩〕。

【0049】参考例19

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-(4-アミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造：後述の実施例3で得られた化合物（0.07g, 0.10mmol）のメタノール（5ml）溶液に5Nの水酸化カリウム（0.5ml）を氷冷下滴下し、更に室温下1時間攪拌した。クロロホルムで抽出した後、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ーで精製し、黄色アモルファス（0.06g, 100%）を得た。

mp 126-128°C

元素分析値 C₃₀H₂₈N₂O₂SFとして

C(%) H(%) N(%)

計算値：69.93；4.96；6.80

実測値：69.89；4.84；6.57。

【0050】参考例20

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-(4-メトキシフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造：参考例17（化合物番号3）で得られる化合物を原料として、参考例18に記載の方法と同様の方法により、標記の化合物を製造する。

【0051】参考例21

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-イソブチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造：参考例17（化合物番号3）で得られる化合物を原料として、参考例19に記載の方法と同様の方法により、標記の化合物を製造する。

【0052】参考例22

4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3-

ブロモメチルチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-酢酸エチルエステルの製造: 参考例7で得られる化合物を原料として、参考例12に記載した方法と同様の方法で、標記の化合物を製造する。

【0053】参考例23

4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-酢酸エチルエステルの製造: 参考例22で得られる化合物を原料として、参考例13に記載した方法と同様の方法で、標記の化合物を製造する。

【0054】参考例24

4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)チエノ〔2, 3-b〕ピリジン-5-酢酸エチルエステルの製造: 参考例23で得られる化合物を原料として、参考例9に記載した方法と同様の方法で、標記の化合物を製造する。

【0055】参考例25

4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-ベンゾイル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 3当量の塩化アルミニウムとメチルジスルフィドを含むジクロルメタン混合物に氷冷下、参考例20で得られる化合物のジクロルメタン溶液を滴下する。室温で12時間かくはんし、反応混合物を氷水にあげ、減圧下にジクロルメタンを留去する。得られる懸濁液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標記の化合物を得る。

【0056】参考例26

4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-イソブチリル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)

-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 参考例21で得られる化合物を原料として、参考例25に記載した方法と同様の方法で標記の化合物を得る。

【0057】実施例1

3-[N-メチル-N-(N-メチルインドール-3-イルメチル)アミノメチル-4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-イソブチリル-2-(4-イソブチリルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 参考例11で得られた化合物を参考例16として同様の方法で5-(N-メチル-O-メチル)ヒドロキサム酸とし、これを参考例18と同様の方法で5-イソブチリル体とし、これを参考例14と同様の方法で2位の4-ニトロフェニルを2-アミノフェニルとし、これを参考例15と同様の方法でアシル化(イソブチリル基を導入)し、これを参考例12と同様の方法で3位のメチルを臭化して製造した3-臭化メチル-4, 7-ジヒドロ-7-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-イソブチリル-2-(4-イソブチリルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2, 3-b〕ピリジンを用い、参考例15に記載した方法と同様の方法で、N-ベンジルメチルアミンの代わりに3-N-メチルアミノメチル-N'-メチルインドールを用い、無色結晶を得た(70%)。

mp 170-172℃〔塩酸塩〕。

元素分析値 C₄₀H₄₀N₆O₆·HCl·1.5H₂Oとして

C(%) H(%) N(%)

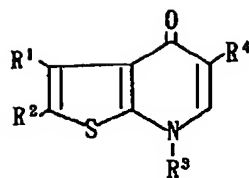
計算値: 63.36; 5.85; 7.39

実測値: 63.38; 5.72; 7.55。

【0058】実施例2

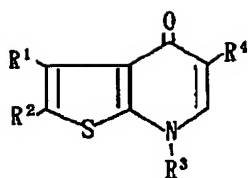
実施例1で用いた化合物を原料に、実施例1に記載した方法と同様の方法で、〔表2〕および〔表3〕に示す化合物を製造した。

【表2】



実施例2 化合物	R¹	R²	R³	R⁴	収率	融点 (°C)
1	N-メチル-N- (2-フルオロベンジル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	43%	135-137 [塩酸塩]
2	N-メチル-N- (2-ブロモベンジル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	66%	139-141 [塩酸塩]
3	N-メチル-N- (2-メチルチオベンジル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	50%	76-77 [塩酸塩]
4	N-メチル-N- (2-スルホフェニル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	53%	240-242 [塩酸塩]
5	N-メチル-N- (2-ピリジルメチル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	60%	243-245 [塩酸塩]

【表3】



実施例2 化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率	融点 (°C)
6	N-メチル-N-(3-ピリジルメチル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	15%	181-183 [塩酸塩]
7	N-メチル-N-ブチル アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	70%	239-241 [塩酸塩]
8	N-メチル-N-ブチルカルバモイルメチル アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	63%	156-158 [塩酸塩]
9	N-メチル-N-(2,6-ジニトロベンジル) アミノメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	33%	164-166 [塩酸塩]
10	臭化ヘキサメチレン テトラアゾニウムメチル	4-イソブチル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	イソブチル	16%	184-186

【0059】実施例3

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-(4-トリフルオロアセチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジンの製造：参考例16で得られた化合物(0.137g, 0.2mmol)のジクロロメタン(1ml)-テトラヒドロフラン(2ml)混合溶液をフェニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液(1M, 1.0ml, 1.0mmol)に氷冷下滴下し、更に同温度で5分間攪拌した。反応液に1N塩酸水(1ml)を加え、1N水酸化カリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをエーテルで再結晶して黄色結晶性粉末(0.12g, 86%)を得た。
mp 133-135°C.

元素分析値 C₃₄H₂₈N₄O₅・1.0H₂Oとして

C(X) H(X) N(X)

計算値：63.41；4.20；5.84

実測値：63.71；4.20；5.95

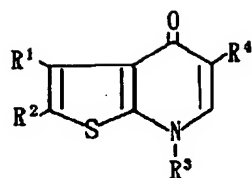
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.12 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.02 (2H, t, J=8.3Hz), 7.15-7.25 (5H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8.9Hz), 7.89 (2H, d, J=8.9Hz), 7.93 (2H, d, J=12.0Hz), 7.95 (1H, s).

Mass m/z 702 (MH)⁺.

【0060】実施例4

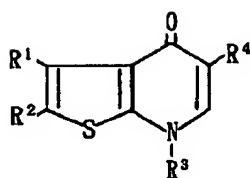
参考例19で得られた化合物を用い、実施例3に記載した方法と同様の方法で、〔表4〕および〔表5〕に示す化合物を製造した。

〔表4〕



実施例4 化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率	融点 (℃)
1	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	4-メキシ メトキシベンゾイル	90%	151-153 [塩酸塩]
2	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	4-ジメチルアミノベンゾイル	99%	177-179 [塩酸塩]
3	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	4-メチルチオベンゾイル	75%	170-172 [塩酸塩]
4	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	4-メチルベンゾイル	86%	179-181 [塩酸塩]
5	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	4-メトキシベンゾイル	99%	175-177 [塩酸塩]
6	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	3-メトキシベンゾイル	99%	169-171 [塩酸塩]
7	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	2-メトキシベンゾイル	99%	173-175 [塩酸塩]
8	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	2,4-ジメトキシベンゾイル	98%	170-172 [塩酸塩]
9	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	2,5-ジメトキシベンゾイル	98%	168-170 [塩酸塩]
10	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	4-イソブチリル アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	3,4-ジメトキシベンゾイル	84%	170-172 [塩酸塩]

【表5】



実施例4 化合物番号	R¹	R²	R³	R⁴	収率	融点 (°C)
11	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-イソブチル		3,4-メチレン ジオキシベンゾイル	85%	173-175 [塩酸塩]
12	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-イソブチル		4-フェノキシベンゾイル	99%	173-174 [塩酸塩]
13	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		イソバレル	45%	220-224 [塩酸塩]
14	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		バレル	51%	220-224 [塩酸塩]
15	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		アセチル	55%	212-217 [塩酸塩]
16	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-エタノール		イソブチル	65%	177-182 [塩酸塩]
17	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		プロピオン	48%	233-237 [塩酸塩]
18	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		ブチル	49%	228-233 [塩酸塩]
19	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		4,4-エチレン ジオキシブチル	66%	210-215 [塩酸塩]
20	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-プロピオン		2-テノイル	72%	229-231 [塩酸塩]

【0061】実施例5

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-[4-(3-オキシブチル)アミノフェニル]-4-オキシチエノ[2,3-b]ピリジン塩酸塩の製造: 参考例19で得られた化合物(0.30g, 0.50mmol)の酢酸(10ml)溶液にメチルビニルケトン(0.14g, 2.0mmol)を室温下加えた。同温度で18時間撹拌した後、反応液を水(10ml)とクロロホルム(10ml)とに分配し、水層は更にクロロホ

ルムで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色アモルファス(0.24g, 71%)を得た。常法に従い塩酸塩を調製した。

mp 165-168°C [塩酸塩]

元素分析値 $C_{20}H_{13}N_2O_2SCl_2P_2 \cdot 1.0H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 62.66 ; 5.13 ; 5.48

実測値 : 64.31 ; 5.09 ; 5.15

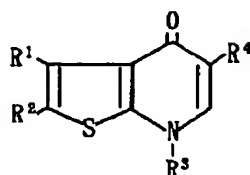
1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.76 (2H, dd, $J=7.2Hz$), 3.63 (2H, s), 4.16 (2H, s), 4.29 (2H, dd, $J=7.2Hz$), 5.31 (2H, s), 7.02 (2H, t, $J=8.1Hz$), 7.15-7.25 (5H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.86 (2H, d,

$J=8.4Hz$), 7.97 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.4Hz$). Mass m/z 676(MH) $^+$.

【0062】実施例6

参考例19で得られた化合物用い、実施例5に記載した方法と同様の方法で、メチルビニルケトンの替わりに種々のビニル化合物あるいはオキシラン化合物を反応させて、〔表6〕に示す化合物を製造した。

〔表6〕



実施例6 化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率	融点 (°C)
1	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-(3-オキソベンチル)アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	78%	157-159 〔塩酸塩〕
2	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-(2-ヒドロキシシクロヘキル)アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	80%	168-170 〔塩酸塩〕
3	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-(2-ヒドロキシプロピル)アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	100%	152-154 〔塩酸塩〕
4	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-(2-ヒドロキシブチル)アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	100%	152-154 〔塩酸塩〕
5	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	4-(2-ヒドロキシイソブチル)アミノフェニル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	83%	168-170 〔塩酸塩〕

【0063】実施例7

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-[4-(2-アセチルビニレンフェニル)]-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 参考例19で得られた化合物(0.15g, 0.25mmol)の酢酸(10ml)溶液に亜硝酸イソアミル(0.036g, 0.30mmol)の酢酸溶液(5ml)を室温下滴下した。同温度で30分間攪拌した後、ビスジベンジリデンアセトンパラジウム(0.025g, 0.05mmol)の酢酸溶液(5ml)を加え、次いでメチルビニルケトン(0.07g, 1.00mmol)の酢酸溶液(10ml)を滴下した。滴下後更に30分間攪拌した。反応液を水(50ml)とクロロホルム(50ml)とに分配し、水層は更にクロロホルムで抽出した。抽出液をあ

わせて重曹水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色アモルファス(0.14g, 85%)を得た。常法に従い塩酸塩を調製した。

mp 149-151°C〔塩酸塩〕

元素分析値 $C_{40}H_{29}N_3O_2SClF_2 \cdot 2.5H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 64.90 ; 5.17 ; 3.78

実測値 : 64.62 ; 5.11 ; 3.80

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.14 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J=16.2Hz$), 7.01 (2H, t, $J=8.1Hz$), 7.14-7.28 (5H, m), 7.36-7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=16.5Hz$), 7.50-7.57 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.1Hz$), 7.87-7.93 (4H, m), 7.96 (1H, s).

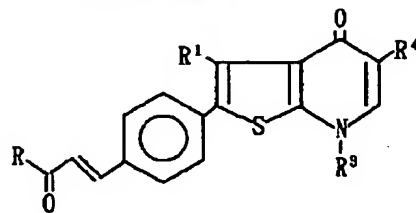
Mass m/z 659(MH)⁺.

【0064】実施例8

参考例19で得られた化合物用い、実施例7に記載した方法と同様の方法で、メチルビニルケトンの替わりに種

々のビニル化合物を反応させて、〔表7〕に示す化合物を製造した。

【表7】



実施例 8 化合物	R ¹	R	R ³	R ⁴	収率	融点 (°C)
1	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	フェニル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	81%	137-139
2	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	エトキシ	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	87%	154-155 〔塩酸塩〕
3	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	メトキシ	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	74%	148-150 〔塩酸塩〕
4	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	ヒドロキシ	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	61%	159-161 〔塩酸塩〕
5	N-メチル-N-ベンジルアミノメチル	エチル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンゾイル	83%	168-170 〔塩酸塩〕

【0065】実施例9

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-[4-(N-エチル-N-トリフルオロアセチルアミノフェニル)]-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジンの製造：実施例3で得られた化合物(0.075g, 0.10mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に炭酸カリウム(0.14g, 1.00mmol)及びヨウ化エチル(0.156g, 1.0mmol)を室温下滴下した。同温度で18時間攪拌した後、反応液を水(50ml)とクロロホルム(50ml)とに分配し、水層は更にクロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて重曹水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色アモルファス(0.04g, 55%)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 2.12(3H, s), 3.62(2H, s), 3.83(2H, q, J=7.2Hz), 4.16(2H, s), 5.31(2H, s), 7.03(2H, t, J=7.8Hz), 7.1

2-7.32(7H, m), 7.37-7.47(3H, m), 7.55(1H, m), 7.89(2H, d, J=7.8Hz), 7.96(3H, m).

Mass m/z 730(MH)⁺.

【0066】実施例10

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-ベンゾイル-2-(4-エチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造：実施例9で得られた化合物(0.04g, 0.55mmol)のメタノール(10ml)溶液に、氷冷下5N水酸化カリウム(0.5ml)滴下した。室温下1時間攪拌した後、反応液を水(50ml)とクロロホルム(50ml)とに分配し、水層は更にクロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて重曹水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色アモルファス(0.04g, 100%)を得た。常法に従い塩酸塩を調製した。

mp 166-168°C〔塩酸塩〕

元素分析値 $C_{20}H_{15}N_3O_2SCl_2F_3 \cdot 2.5H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 60.72 ; 5.36 ; 5.59

実測値 : 60.68 ; 5.54 ; 5.48

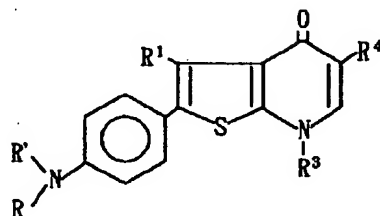
1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29(3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.10(3H, s), 3.22(2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.60(2H, s), 3.79(1H, b), 4.11(2H, s), 5.27(2H, s), 6.65(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.99(2H, t, $J=8.1$ Hz), 7.14-7.30(5H, m), 7.35-7.45(3H, m), 7.52(1H, m), 7.67(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.89(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.92(1H, s).

Mass m/z 702(MH) $^+$.

【0067】実施例11

実施例3および実施例5で得られた化合物用い、実施例9および実施例10に記載した方法と同様の方法で、あるいは実施例9に記載した方法に準じて、種々のハロゲン化合物を反応させて、〔表8〕に示す化合物を製造した。

〔表8〕



実施例11 化合物番号	R ¹	R	R'	R ³	R ⁴	収率	融点 (°C)
1	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	エチル	エチル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンジル	91%	144-146 〔塩酸塩〕
2	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	-(CH ₂) ₄ -		2,6-ジフルオロベンジル	ベンジル	64%	154-156 〔塩酸塩〕
3	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	メチル	メチル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンジル	56%	152-154 〔塩酸塩〕
4	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	プロピル	メチル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンジル	54%	154-156 〔塩酸塩〕
5	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	ブチル	メチル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンジル	53%	145-147 〔塩酸塩〕
6	N-メチル-N- ベンジルアミノメチル	イソブチル	メチル	2,6-ジフルオロベンジル	ベンジル	53%	157-159 〔塩酸塩〕

【0068】実施例12

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(4-イソブチルアミノフェニル)-4-オキシチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 実施例4で得られた化合物(化合物番号1)(0.64g, 0.89mmol)のエタノール(3ml)溶液に、氷冷下10M塩化水素を含むエタノール溶液(2.0ml, 2.0mmol)を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液を濃縮乾固した。得られた

固体をエーテルで結晶化させ黄色アモルファス(0.65g, 98%)を得た。

mp 192-194°C〔塩酸塩〕

元素分析値 $C_{40}H_{30}N_4O_4SClF_2 \cdot 1.0H_2O$ として

C(%) H(%) N(%)

計算値 : 64.38 ; 5.13 ; 5.63

実測値 : 64.33 ; 5.30 ; 5.57

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.13(6H, d, $J=6.9$ Hz), 2.59(3H, d, $J=3.6$ Hz), 2.66(1H, m), 4.20-4.50(4H, m), 5.69(2H, s), 6.89(2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.20-7.29(7

H, m), 7.40(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, m), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.83(2H, d, J=9.0Hz), 8.57(1H, s), 10.08(1H, s), 10.44(1H, s), 11.52(1H, brs).

Mass m/z 692(MH)⁺.

【0069】実施例13

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(4-アセトキシベンゾイル)-2-(4-イソブチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 実施例12で得られた化合物(0.15g, 0.20mmol)とトリエチルアミン(0.05g, 0.50mmol)を含むジクロロメタン溶液(1ml)に、氷冷下無水酢酸(0.05g, 0.50mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた固体をエーテル-石油エーテルで結晶化し黄色粉末晶(0.15g, 100%)を得た。常法により塩酸塩を調製した。

mp 167-169℃〔塩酸塩〕。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.13(6H, d, J=6.9Hz), 2.34(3H, s), 2.57(3H, d, J=4.2Hz), 2.66(1H, m), 4.20-4.60(4H, m), 5.70(2H, s), 7.21-7.32(7H, m), 7.40(2H, d, J=9.0Hz), 7.58(1H, m), 7.82(2H, d, J=8.7Hz), 7.94(2H, d, J=8.4Hz), 8.67(1H, s), 10.08(1H, s), 11.18(1H, brs).

Mass m/z 734(MH)⁺.

【0070】実施例14

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(2-ヒドロキシイソブチル)-2-(4-イソブチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 参考例18で得られた化合物(1.0g, 1.5mmol)のメタノール(30ml)溶液に、氷冷下水素化ほう素ナトリウム(0.20g, 5.4mmol)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、メチレンクロライド(500ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、結晶性固体(0.66g)を得た。これをエタノール-エーテルから再結晶して、黄色結晶(0.24g, 63%)を得た。常法により塩酸塩とした。

mp 232-234℃〔塩酸塩〕。

Mass m/z 644(MH)⁺.

【0071】実施例15

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-(2-アセトキシイソブチル)-2-(4-イソブチルアミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-

b〕ピリジン塩酸塩の製造: 実施例14で得られた化合物(0.3g, 0.4mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、ピリジン(2ml)と無水酢酸(1ml)を氷冷下加え、室温で4時間さらに60℃で6時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、メチレンクロライド(50ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、結晶性固体(0.17g)を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテルから再結晶して、黄色結晶(0.16g, 89%)を得た。

mp 166-168℃〔塩酸塩〕。

【0072】実施例16

4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-アセトニルオキシフェニル)-5-ベンゾイル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 参考例25で得られる化合物を原料として、参考例9に記載した方法と同様の方法により、ヨウ化カリウムの代わりにクロロアセトンを用い標記の化合物を製造する。

【0073】実施例17

4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-アセトニルオキシフェニル)-5-イソブチル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン塩酸塩の製造: 参考例26で得られる化合物を原料として、実施例16に記載の方法と同様の方法により標記の化合物を製造する。

【0074】実施例18

実施例14で製造した化合物(100mg), ラクトース165mg, コーンスターチ25mg, ポリビニールアルコール4mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgを用いて、常法により錠剤を製造する。

実施例19

実施例14で製造した化合物(5g)を注射用蒸留水に溶かし、全量100mlとした。この液を0.22μmのメンブランフィルター(住友電気工業(株)又はザルトリウス社製)を用いて無菌ろ過し、洗浄滅菌済バイアルに2mlずつ分注し、これを常法により凍結乾燥し、100mg/バイアルの凍結乾燥注射剤を製造する。

実施例20

実施例15で製造した化合物15(100mg), ラクトース165mg, コーンスターチ25mg, ポリビニールアルコール4mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgを用いて、常法により錠剤を製造する。

実施例21

実施例15で製造した化合物15(5g)を注射用蒸留水に溶かし、全量100mlとした。この液を0.22μmのメンブランフィルター(住友電気工業(株)又はザルト

トリウス社製)を用いて無菌濾過し、洗浄滅菌済バイアルに2mlずつ分注し、これを常法により凍結乾燥し、100mg/バイアルの凍結乾燥注射剤を製造する。

実施例22

(1) 実施例14または15で製造した化合物	5g
(2) 乳糖・結晶セルロース(粒)	330g
(3) D-マンニトール	29g
(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20g
(5) タルク	25g
(6) ヒドロキシプロピルセルロース	50g
(7) アスパルテーム	3g
(8) グリチルリチン酸二カリウム	3g
(9) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	30g
(10) 酸化チタン	3.5g
(11) 黄色三酸化鉄	0.5g
(12) 軽質無水ケイ酸	1g

(1)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)を精製水に懸濁あるいは溶解し、(2)の核粒にコーティングし素細粒を作製する。この素細粒上に(9)～(11)をコーティングしコーティング細粒を作り、(12)と混合して化合物KM05283細粒1%、500gを作製する。これを500mgずつ分包する。

【0075】

【発明の効果】本発明の化合物は、極めて優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する。しかも、経口吸収安定性や作用持続性に優れている。従って、例え

ばホルモン依存性疾患の予防又は治療剤として用いることができる。具体的には、例えば医薬として性ホルモン依存性ガン(例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等)、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの予防または治療剤として、あるいは妊娠調節剤(例、避妊剤等)、不妊症治療剤、月経調節剤として有効であり、さらに、畜産分野で、動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善、動物の成長調節、水産分野において魚類の産卵促進剤としても有効である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/435	AEX		A61K 31/435	AEX
31/44	ACZ		31/44	ACZ
	A EJ			A EJ
	A EK			A EK
	A FB			A FB